

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

550

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Micheline REICHMAN

née le 26 mars/8 avril 1910, à Petrograd (Russie)

**HYPERPITUITARISME
ET DIABÈTE BRONZÉ**

Président : M. PAUL CARNOT, Professeur

Imprimerie E. RIVET, 21, rue d'Aixe
LIMOGES

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

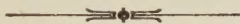
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Micheline REICHMAN

née le 26 mars/8 avril 1910, à Petrograd (Russie)



**HYPERPITUITARISME
ET DIABÈTE BRONZÉ**

=====
Président : M. PAUL CARNOT, Professeur
=====

LE DOYEN ROUSSY.

1. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTI
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MAURICE VILLAR
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.

II — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgi- cale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD Henri...	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne	Pathologie médicale.
BESANÇON Justin	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER...	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgi- cale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgi- cale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES.....	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino - laryngolo- gie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologi- que.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL ...	Obstétrique.

MM.

LAROCHE Guy...	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expéri- mentale.
LEVEUF	Pathologie médicale.
M ^{lle} J. LÉVY.....	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI ..	Neurologie et Psy- chiâtrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgi- cale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgi- cale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologi- que.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgi- cale.
PIÉDELIÈVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgi- cale.
TROISIER	Pathologie expéri- mentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgi- cale.

III — AGRÉGÉS RAPPELÉS EN EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BÉRT.	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LARDENNOIS ...	Pathologie chirurgi- cale.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologi- que.
NÈVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS de COURS de CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE..	Clinique médicale.	BASSET.....	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.....		BROCC.....	
BRULÉ.....		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER.....	
CHIRAY.....		HEITZ-BOYER.....	
DONZELOT.....		MOURE.....	
DUVOIR.....		QUENU.....	
LIAN.....		SCHWARTZ.....	
PASTEUR-VALLÉRY-RADUT..		VELTER.....	
SÉZARY.....			

MM.	
ECALLE.....	Clinique obstétricale.
LE LORIER.....	
LÉVY-SOLAL.....	
METZGER.....	

V. CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.....	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé.....	Microbiologie.
RUPPE.....	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.....	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE, A MON PÈRE

A MON MARI

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL CARNOT

Médecin de l'Hôpital Hôtel-Dieu

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Chez qui nous avons accompli notre
premier stage de médecine et qui nous
a fait le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

*Qu'il veuille trouver ici l'expression
de notre respectueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. CAROLI

Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a guidé de ses précieux
conseils.*

*En témoignage de notre sincère et
profonde gratitude.*

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX
DE PARIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Depuis les travaux de Labbé, Rathéry, Boulin, Azérad, Petresco, Parturier, Laignel-Lavastine, Villaret, Bith, Taylor, Steven, Bezançon, de Gennes, Clerc, Bascourret, Althausen et Ker, Wegener, Sheldon, etc..., il est devenu classique d'insister sur l'importance au cours du diabète bronzé de l'atrophie des testicules et de la dépilation.

Dans ce syndrome polyendocrinien pigmentaire, il semble que jusqu'ici le rôle de l'hypophyse, tout en ayant été théoriquement soupçonné, n'ait pas été très clairement démontré.

MM. Carnot et Caroli ont bien voulu nous confier l'observation d'un de leurs malades où le trouble hypophysaire tant du point de vue clinique qu'anatomique apparaît tout à fait évident. Leur malade, en effet, présentait cliniquement un syndrome acromégaloïde et, anatomiquement, une augmentation de volume très nette de l'hypophyse avec hyperplasie des cellules éosinophiles.

Cette observation permet d'entrevoir avec plus de sécurité le rôle joué par le dysfonctionnement hypophysaire dans le diabète bronzé sur les phénomènes sexuels d'une part, et sur certains caractères du diabète d'autre part.

UN CAS D'HYPERPITUITARISME DANS LE DIABÈTE BRONZÉ

OBSERVATION DE MM. P. CARNOT ET J. CAROLI

Coor..., Alb..., âgé de 42 ans, employé à la Compagnie des Chemins de Fer du Nord, est suivi depuis 1934 par le Docteur Caroli, d'une part dans le service du Docteur Bergeret à l'Hôpital Charité, d'autre part à la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu, service du Professeur Carnot et à la consultation de gastro-entérologie de la Compagnie du Nord. Cette observation peut être divisée en trois périodes :

Première phase : il s'agissait seulement d'une cirrhose bronzée associée à un syndrome pluriglandulaire sans diabète. Cette première période d'observation s'étend de 1934 jusqu'à novembre 1936.

La deuxième période va de novembre 1936 jusqu'à fin janvier 1937. Le tableau clinique s'est compliqué par l'apparition soudaine d'un diabète grave avec dénutrition, acidose, difficilement combattu par de fortes doses d'insuline.

La troisième phase, très brève, s'étend sur la première semaine de février 1937 et comporte les symptômes d'un coma acidotique hyperglycémique, insulino-résistant, terminé par la mort.

PREMIÈRE PHASE (1934-1936)

Pendant presque trois années, nous avons, à de multiples reprises, examiné ce malade qui présentait les symptômes typiques d'une cirrhose bronzée avec syndrome pluriglandulaire sans diabète.

Parmi toutes les observations de cette espèce qui ont été publiées, ce cas est remarquable par l'adjonction au syndrome habituel de dépilation, impuissance sexuelle et asthénie, d'une poussée acromégaloïde indiscutable portant à la fois sur la face, les pieds et les mains. Si on reprend en détails cette observation, on voit que, contrairement à la plupart des autres où les étiologies qu'on peut invoquer

font complètement défaut, le passé de notre malade est au contraire riche en maladies antérieures.

Il faut surtout retenir une dysentérie contractée en Orient, en 1915, qui a duré pendant toute la guerre ;

— Une diphtérie, contractée en 1926, d'évolution assez grave et dont le malade eut particulièrement longtemps avant de se remettre.

Il semble que les premiers symptômes hépatiques datent de 1930. C'est pour la première fois, en effet, que le malade accuse des douleurs dans l'hypocondre droit ressemblant de très près à une colique hépatique et l'obligeant à interrompre son travail pendant une assez longue période.

En 1933, les mêmes phénomènes hépatalgiques se reproduisent. Ils deviennent plus fréquents, ne sont pas rythmés par les repas et durent deux à trois jours, séparés en général par des intervalles de 48 heures. A ce moment le malade affirme avoir eu un léger ictère. C'est à cette époque que commence l'impuissance sexuelle totale et définitive.

A la même période les poils sont tombés complètement aux aisselles, partiellement au pubis, et c'est au même moment que les extrémités ont nettement augmenté de volume, sans gonflement et sans œdème ; la pointure de ses chaussures est passée de 45 à 46,5. Le malade s'est aperçu également que son teint, qui avait toujours été pigmenté, était nettement devenu plus bistré. Ces troubles allaient de pair avec des bouffées de chaleur, une irascibilité considérable et une difficulté croissante du travail intellectuel.

A notre premier examen, en 1934, les signes nous apparaissent d'une complexité inhabituelle. Le diagnostic de cirrhose bronzée paraît évident, étant donné l'intrication des symptômes endocriniens, l'augmentation du volume du foie qui atteignait la région ombilicale et dont le bord inférieur était dur et tranchant, et de la pigmentation diffuse, mine de plomb, indiscutable.

Le point particulier qui à ce moment avait retenu notre attention était d'une part les signes fonctionnels de la région hépatique :

Etat douloureux permanent ;

Crises paroxystiques ressemblant à des coliques vésiculaires et d'autre part la douleur vive à la pression dont l'hypocondre droit était le siège, et enfin une fièvre oscillante allant jusqu'à 38° 5 le soir, durant depuis plus d'un mois, et que n'expliquait aucun syndrome infectieux extra-hépatique.

A ce moment, étant donné les antécédents dysentériques, malgré l'absence d'amibes dans les selles et de lésions rec-

toscopiques, nous avons hasardé un traitement d'épreuve par l'émétine qui a paru donner un résultat satisfaisant. La température est rapidement devenue normale, les douleurs ont cessé et l'état général s'est relativement transformé. Sans conclure d'une manière ferme à l'origine amibienne d'un syndrome de cirrhose pigmentaire avec troubles glandulaires qu'aucun examen positif n'autorisait, nous avons mis ce sujet en observation. Grâce à une thérapeutique plutôt symptomatique : calomel, suppositoires, extrait hépatique, il a pu tant bien que mal reprendre un travail très doux.

Il entre à la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu au mois de mars 1936, à l'occasion d'une poussée d'asthénie. Il est à peu près dans le même état et présente les mêmes symptômes que nous avons constatés en 1934. A cette période, la mélanodermie est plus intense et absolument généralisée. Mine de plomb, mais sans taches pigmentaires dans la bouche. Le foie n'est plus douloureux, il a une consistance nettement cirrhotique. Il n'y a pas de grosse rate, pas d'ascite, pas d'ictère, mais une urobilinurie notable. L'épreuve de H. van den Bergh donne une réaction directe nulle et une réaction indirecte égale 1,1.

L'impuissance sexuelle pendant les deux années, malgré le traitement : drogues, suggestions, etc..., est restée absolue. Il n'y a point aucun signe neurologique, mais l'atrophie testiculaire est nette. La chute des poils s'est accrue, les joues sont à peu près glabres, la dépilation est complète aux aisselles et au pubis.

L'asthénie est extrême avec fatigabilité musculaire.

On ne note qu'une hypotension relative : 13/8. Les mains rappellent certainement celles d'un acromégale ainsi que les pieds et on constate, encore plus nettement qu'à notre premier examen, un élargissement de la face, dû à une forte saillie des apophyses zygomatiques. Ces signes cependant demeurent assez frustes et il n'est pas douteux que sur la radiographie les sinus frontaux sont presque normaux et la selle turcique dépasse de très peu son volume normal. Le métabolisme basal montre une augmentation de + 10. Impédance + 46.

Encore à cette période le trouble du métabolisme des hydrates de carbone se réduit à peu de choses. La glycémie à jeun est de 1 gr. 24, la galactosurie provoquée donne 19 gr. 53 au litre dans la première miction de 100 cc. après absorption de 40 grammes de galactose. Réaction qui ne dépasse pas le trouble du métabolisme du sucre observé dans un grand nombre de cirrhoses banales.

On procède à un examen électrocardiographique du cœur qui révèle un tracé absolument normal.

Pendant toute cette période d'observation, nous sommes donc en présence d'un malade atteint d'une cirrhose bronquée sans diabète et d'un syndrome polyglandulaire dans lequel nous avons toujours été comme surpris par les affirmations du malade nous déclarant avoir été témoin d'une véritable augmentation du volume de ses mains et de ses pieds, et d'une modification de la face, c'est-à-dire d'un véritable syndrome d'acromégalie auquel jusqu'à la fin nous n'avons attaché qu'une croyance atténuée, étant donné l'absence d'une déformation typique de la selle turcique à la radio.

Mais bientôt allait éclater un syndrome diabétique subaigu, progressivement insulino-résistant et mortel qui allait nous donner l'occasion de vérifier à l'autopsie l'hyperplasie acidophile de l'hypophyse.

DEUXIÈME PHASE

En octobre 1936, le malade vient nous trouver parce que, presque en quelques jours, il a maigri de 5 kilos, a présenté une soif vive et une polyurie extrêmement abondante : 10 litres par 24 heures.

La glycosurie, à ce moment, n'est que de 19 grammes par litre. La glycémie à jeun est de 3 gr. 20. Mais, dix jours plus tard, malgré un régime ne comportant que 120 grammes d'hydrates de carbone et 80 unités d'insuline, la glycosurie atteint 36 grammes par litre, les reflexes sont abolis. Le cœur est lent, à 50, et la tension artérielle a baissé considérablement : 11/6,5.

Le malade est mis au régime suivant :

- 2 quarts de vin ;
- 1 tasse de café sans sucre ;
- 1/2 litre de lait ;
- 1 plat de viande grillée ;
- 500 grammes de légumes verts ;
- 40 grammes de beurre ;
- 40 grammes de fromage ;
- 1 œuf ;
- 300 grammes de pommes de terre à l'eau ;
- 200 grammes de pain.

Il pèse, à ce moment, 69 kil. 700. On lui donne 80 unités d'insuline répartie de la manière suivante :

- 30 unités le matin ;
- 30 à midi ;
- 20 le soir ;

La glycosurie oscille entre 19 grammes, 2 grammes, 29 grammes avec une diurèse entre 2 et 3 litres. On aug-

mente la dose d'insuline jusqu'à 100 et 120 unités, réparties en trois doses à peu près égales. 120 unités font baisser la glycosurie à 3 grammes environ par litre, mais entraînent des malaises hypoglycémiques. On ramène à 110 unités ; la glycosurie atteint de nouveau 22 grammes. 120 unités paraissent nécessaires pour réduire la glycosurie à 2 et 3 grammes, mais, comme les accidents hypoglycémiques se reproduisent, on change la répartition des doses, se basant sur une étude fractionnée de la glycosurie, et on peut ramener à 100 unités la dose de l'insuline, à condition de les répartir de la façon suivante :

35 unités le matin ;
25 à midi ;
40 le soir.

Le malade gagne rapidement un kilo de la sorte et peut sortir de l'hôpital dans un bien meilleur état général.

THOISÈME PHASE

Le 26 janvier 1937, le malade est transporté d'urgence à la salle Saint-Charles à l'Hôtel-Dieu dans un coma à peu près complet. Il semble qu'à la suite d'une discussion conjugale il a suspendu les injections d'insuline pour se laisser mourir. Il a perdu connaissance.

Ses yeux sont excavés, il y a ébauche de Kussmaul. Les urines contiennent en abondance des corps cétoniques et du sucre.

Le 2 février, on peut contrôler une véritable insulino-résistance : le malade absorbe 2 lit. 250 de lait, et malgré 160 unités d'insuline urine 2 lit. 500 avec environ 70 grammes de sucre par litre.

Malgré des doses d'insuline variant entre 160 à 300 unités, on ne parvient ni à réduire l'acidose ni la glycosurie et le malade meurt au septième jour du traitement.

AUTOPSIE

L'autopsie nous a montré tous les signes caractéristiques d'une cirrhose bronzée.

Poids des différents organes

	DANS LE CAS ÉTUDIÉ	NORMALEMENT
Hypophyse	1 gr. 500	0 gr. 35 à 0 gr. 45
Surrénale droite	6 gr.	
Surrénale gauche	6 gr. 500	6 gr. à 7 gr.
Foie	3 kg. 350	1 kg. 450
Rate	260 gr.	140 gr.
Rein	350 gr.	30 gr.
Thyroïde	26 gr.	180 gr.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Foie. — C'est un tableau classique de cirrhose pigmentaire, à ceci près que le découpage par la sclérose des lobules et leur remaniement est particulièrement intense. Les rubans de sclérose mutilant sont très larges et les images des canalicules biliaires au sein du stroma conjonctif sont particulièrement abondantes et sont le siège d'une pigmentation qui paraît à leur niveau beaucoup plus marquée que dans le reste du foie. Les îlots de parenchyme hépatique sont le siège d'une surcharge pigmentaire intracellulaire très violente. Il semble que les cellules de bordure relativement mieux conservées soient plus atteintes.

Pancréas. — Le pancréas était dans un état de nécrose cadavérique telle, avec emphysème, que l'examen histologique en a été absolument impossible.

Au niveau de la *rate*, l'infiltration pigmentaire est très abondante, surtout au niveau de la capsule et des corpuscules de Malpighi.

Les testicules sont très petits, mous, de couleur rouillée. Leur revêtement épithélial est formé par une seule assise de cellules pigmentaires. On note la disparition de cellules de la lignée séminale.

Les capsules surrénales sont très bien conservées. Contrairement à notre attente, elles sont plutôt en hyperplasie, bien que leur poids n'était pas augmenté. Les cellules de la couche corticale nous paraissent particulièrement nombreuses, et la pigmentation a un siège tout à fait particulier dans les cellules immédiatement situées sous la capsule.

L'hypophyse, dont l'hyperplasie était macroscopiquement évidente, a un aspect pseudo-adénomateux dans son ensemble. Il y a une augmentation portant à la fois sur les cellules basophiles et sur les cellules acidophiles, mais l'augmentation relative des cellules *éosinophiles* est beaucoup plus marquée. Celles-ci constituent, en effet, une véritable nappe confluant en certains points de la glande.

Il est remarquable de constater que, dans notre cas, il n'y a aucune espèce d'infiltration pigmentaire évidente.

L'HYPOPHYSE DANS LE DIABÈTE BRONZÉ

Depuis les travaux de Marcel Labbé, Bezançon et de leurs élèves, il est devenu pour ainsi dire classique d'étudier les troubles endocriniens dans le diabète bronzé. Il apparaît même aujourd'hui presque comme une anomalie, de ne pas trouver soit des troubles des phanères, soit une modification dans la morphologie ou le fonctionnement des glandes sexuelles.

Parmi les glandes à sécrétion interne, en dehors naturellement du pancréas et du foie, celles dont les altérations ont été soigneusement étudiées sont les testicules, viennent ensuite des glandes surrénales.

Sur les testicules, les renseignements abondent :

Troubles fonctionnels. — Impuissance progressive et irréductible.

Signes objectifs. — Atrophie, qu'il s'agisse d'absence de développement ou d'atrophie regressive.

Signes anatomiques. — Absence totale de cellules de la lignée séminale. Réduction notable du volume des canalicules séminipares.

Quant aux surrénales, leurs troubles ont été étudiés déjà depuis longtemps, depuis les travaux fondamentaux de Rendu et de de Massary.

Parmi les observations antérieurement publiées concernant les endocrinopathies du diabète bronzé, nous ne retiendrons que celles où les auteurs ont étudié l'hypophyse soit au point de vue clinique, soit au point de vue anatomique. C'est pourquoi nous ne reviendrons pas sur l'observation princeps de Claude et Sourdel, en 1912, ni sur les premières observations de Labbé et Boulin. Le cas de Marsh au contraire, publié dans

Endocrinology en 1924, est particulièrement intéressant :

Obs... — Il s'agit d'un ouvrier âgé de 28 ans, hospitalisé pour :

Asthénie extrême empêchant tout effort physique ;
Polyurie et polydipsie.

A l'examen, en dehors des signes du diabète, on a constaté, chez ce malade, l'existence :

D'une cirrhose du foie ;

D'insuffisance cardiaque ;

De mélanodermie (énormes dépôts de pigment à la biopsie de la peau) ;

Atrophie impressionnante des testicules (l'impuissance date de l'âge de 17 ans) ;

Rareté des poils (le malade n'a jamais eu besoin de se raser). Poils axillaires et pubiens très épars.

L'examen neurologique est négatif.

La selle turque paraît normale au R. X.

Les examens du laboratoire confirment l'existence du diabète.

A l'hôpital, la maladie évolue rapidement et le malade meurt au bout de deux mois dans le coma diabétique.

A l'autopsie, on confirme le diagnostic de cirrhose hépato-pancréatique et d'insuffisance cardiaque.

Infiltration pigmentaire de tous les organes.

En ce qui concerne l'hypophyse, on constate que le lobe antérieur a un stroma augmenté. Qu'il est fortement congestionné. Qu'il présente des cellules basophiles en nombre excessif. On constate en plus une infiltration pigmentaire des cellules.

Le lobe intermédiaire est sclérosé (fibrose), le tissu nerveux n'a subi aucune modification.

Nous aurons encore l'occasion de revenir à cette observation.

En 1927, et ensuite en 1933, Althausen et Kerr publient, dans l'*Endocrinology*, plusieurs observations de diabète bronzé s'accompagnant de troubles endocriniens. Ces troubles portent surtout sur les organes géni-

taux qui sont atrophiés. Ils signalent dans une de leurs observations que leur malade présente un *hypopituuitarisme*, une insuffisance génitale du type eunuchoïdal de la préadolescence.

Labbé, Boulin, Azérad et Uhry publient, en 1931, et complètent, en 1932, l'observation d'un malade atteint de diabète bronzé avec infantilisme tardif.

Il s'agit d'un homme de 40 ans, amaigri, asthénique qui présente :

Une cirrhose pigmentaire sans signes d'insuffisance hépatique ;

Un diabète grave avec acidose et dénutrition, réagissant à l'insuline ;

Une atrophie testiculaire avec impuissance génitale ;
Sécheresse de la peau et chute des poils.

Le malade ayant succombé quelques mois plus tard, l'autopsie pratiquée a permis de confirmer le diagnostic clinique :

En dehors du foie énorme, toutes les glandes sont atrophiées ;

L'hypophyse est petite, légèrement colorée en ocre dans la région du lobe antérieur, où prédominent les cellules chromophiles et acidophiles. L'hémossidérine se trouve en abondance dans les espaces intracellulaires, tandis que la capsule et le lobe nerveux contiennent de l'hémofuscine.

Bezançon, de Gennes, Delarue, et Oumansky (S. M. H., 10 juin 1932), ont rapporté l'observation d'un instituteur de 20 ans qui a été atteint :

D'une cirrhose pigmentaire ;

D'insuffisance cardiaque ;

D'infantilisme (jamais eu aucun phénomène pubertaire, voix puérile, visage glabre) ;

D'aplasies endocriniennes multiples.

L'hypophyse de ce malade a présenté une infiltration sidérosique importante. Le lobe antérieur présente des dépôts de pigment qui arrivèrent presque à masquer les corps protoplasmiques. Le lobe postérieur n'a presque pas été atteint.

Dans leur observation publiée le 7 mars 1936, dans la *Presse médicale*, de Gennes, Delarue et Royer de Véricourt bien qu'insistant sur l'*aplasie hypophysaire*, décrivent chez leur malade une *hypophyse chargée de pigment*, mais *histologiquement normale*.

Les autres observations de Laignel-Lavastine, Troisier et Boquien, de Royer de Véricourt, de Clerc, Bascourret et André, les nouveaux cas de Labbé, Boulin et Uhry ou bien n'ont pas été plus largement l'objet d'examen nécropsiques, en ce qui concerne l'hypophyse ; les seuls signes glandulaires étaient l'association d'un syndrome d'atrophie génitale et de dépilation. A l'autopsie d'un des cas de Labbé, Boulin et Uhry, décrit dans la *Presse Médicale* le 1^{er} avril 1936, on a trouvé que l'hypophyse d'un malade était complètement détruite. Sa structure n'était pas lisible.

Si l'on résume donc l'ensemble des cas publiés où quelque chose de certain a été noté sur l'état de l'hypophyse dans le diabète bronzé, on trouve qu'en dehors d'arguments théoriques qui ont permis à certains auteurs d'attribuer à un *hypopituitarisme* hypothétique les symptômes d'atrophie génitale, les *preuves d'ordre clinique* d'une participation hypophysaire n'existent pas en dehors de notre observation. D'autre part, les *faits d'ordre anatomique* sont encore insuffisamment précisés et paraissent en tous cas, au premier abord, variables.

Au point de vue clinique, notre observation est absolument unique de manifestations hypophysaires cliniquement évidentes au cours du diabète bronzé. Notons d'ailleurs que les symptômes ont été frustes, qu'ils se basaient seulement sur les dires du malade qui affirmait cette augmentation soudaine de ses mains et de ses pieds, mais que notre sujet était très loin d'avoir l'allure d'un acromégale typique. Nous répétons que nous n'aurions absolument pas tenu compte de ses dires, si les constatations faites à l'autopsie n'étaient pas venues, après sa mort, les corroborer.

Du point de vue anatomique, on a pu se rendre compte, d'après les observations que nous avons rap-

portées, que les constatations, au premier abord tout au moins, paraissent très dissemblables.

En effet, l'observation de Bezançon parle seulement d'une infiltration pigmentaire tellement accentuée qu'obscureissant la préparation, elle ne permettait pas de lire les détails de la structure cellulaire. (Les auteurs américains insistent également d'ailleurs sur l'affinité de l'hémosidérine pour l'hypophyse qui serait toujours plus infiltrée que le testicule.)

L'infiltration pigmentaire qui était si abondante dans l'observation que nous venons de citer, existe plus discrète dans le cas de Labbé, dans celui de de Gennes, Delarue et Royer de Véricourt, ainsi que dans le cas de Marsh.

Dans notre observation, au contraire, l'hypophyse est à peu près exempte de dépôts pigmentaires, ce qui explique que sa structure soit plus facilement lisible.

Si l'on étudie maintenant l'histologie plus détaillée de ces cas, on a l'impression que l'étude n'en a pas été faite d'une façon suffisamment complète. Un renseignement capital manque : c'est le poids de l'hypophyse.

Il apparaît cependant, dans toutes les observations, sauf celle d'Althausen et Kerr où les auteurs parlent d'une dégénérescence des cellules du lobe antérieur, qu'on n'a pas constaté tout au moins d'atrophie cellulaire comparable à ce que l'on observe au niveau des testicules et souvent des surrénales.

De Gennes, Delarue et Royer de Véricourt spécifient que la structure du lobe antérieur n'était pas modifiée.

Dans l'observation de Labbé, Boulin, Azérad et Uhry, il ne paraît pas non plus y avoir d'atrophie cellulaire. Ces auteurs notent seulement une prédominance des cellules acidophiles et chromophiles.

Plus près de la nôtre est l'observation de Marsh, car bien qu'il n'y ait pas de poids de l'hypophyse, l'auteur note une *augmentation considérable des cellules basophiles* ; mais, en même temps, il trouve des phénomènes de congestion et l'infiltration du stroma.

En conclusion, il semble tout de même que, dans la

littérature l'hypophyse ne réagisse pas régulièrement par l'atrophie à la surcharge pigmentaire et qu'elle ne suive pas, en ce qui concerne la dégénérescence, la même règle qui s'applique aux testicules.

Dans notre observation, l'hypothèse présentait :

- 1° *Un volume triplé ;*
 - 2° *L'absence complète de pigment ;*
 - 3° *Une structure sinon adénomateuse, mais tout au moins une pullulation évidente de cellules acidophiles, réalisant, semble-t-il, un état voisin de l'hyperacidophilie tissulaire sans adénome qui rend bien compte du syndrome acromégaloïde constaté cliniquement chez notre malade.*
-

ROLE DE L'HYPOPHYSE DANS LE DIABÈTE BRONZÉ

Il n'y a, dans ce domaine, jusqu'ici que des hypothèses, d'ailleurs assez souvent formulées, sur le rôle de l'hypophyse tout au moins dans les troubles endocriniens.

Notre observation donne à cette hypothèse une vraisemblance pour ainsi dire supplémentaire.

De nombreux auteurs, surtout les auteurs américains, font jouer à l'hypophyse un rôle capital dans la genèse des troubles anatomiques et fonctionnels des glandes sexuelles. Conformément au rôle démontré en physiologie de l'hormone gonadotrope dans le développement des ovaires et des testicules, ils attribuent les phénomènes d'infantilisme régressif constatés cliniquement à un trouble de la glande pituitaire. Nous avons vu que la principale raison était dans ce fait que l'infiltration pigmentaire est, en général, plus marquée au niveau de l'hypophyse qu'au niveau des glandes sexuelles. Quand il s'agit d'apprécier le sens de la déviation pathologique pituitaire, les auteurs concluent presque unanimement qu'il s'agit d'un hypofonctionnement. Nous avons vu, en révisant les observations, que dans beaucoup de cas il n'y a pas évidence d'atrophie cellulaire dans l'hypophyse au même titre qu'on la constate au niveau des testicules.

Notre observation mérite, à n'en pas douter, d'être classée comme cas unique d'hyperpituitarisme au cours du diabète bronzé, puisque nous apportons à la fois des preuves cliniques et anatomiques. Ces constatations pour ainsi dire inverses de celles qui ont été habituellement faites ou supposées n'en font pas moins acte à expliquer aussi facilement le syndrome de dépilation et d'atrophie testiculaire constatés parallèlement chez

notre malade. Il suffit pour cela d'invoquer l'hypoplasie génitale fonctionnelle observée dans la maladie de Pierre Marie.

Il n'est pas tout à fait sûr cependant qu'on doive forcément attribuer à l'hypophyse les modifications sexuelles ; comme bien souvent en pathologie endocrinienne, le problème des interréactions doit être envisagé dans les deux sens. Or il n'est pas discutable que les glandes génitales peuvent avoir une action sur le lobe antérieur de l'hypophyse.

Depuis les recherches de Fichera, on sait qu'après castration apparaît une hypertrophie de l'hypophyse avec accroissement des cellules éosinophiles. Chez le castrat humain, en particulier, cette hyperplasie acidophile est particulièrement nette. En même temps qu'une modification morphologique apparaît un état d'hyperfonctionnement qui se manifeste par une augmentation de la croissance et une persistance de la non-ossification des épiphyses.

On sait que Bouin et Ancel ont déjà traité avec un extrait de glande interstitielle le ralentissement de croissance du pénis, des vésicules séminales et des os longs.

Déjà Fichera avait affirmé que, par l'injection d'extrait testiculaire, l'on pouvait faire rétrocéder l'hypertrophie de castration de l'hypophyse. Les recherches faites ces dernières années avec des hormones sélectionnées ont donné les mêmes résultats. (Hohlweg, Scholler, Junkmann).

Sans pouvoir rien affirmer, l'ensemble de ces faits histo-physiologiques, depuis longtemps connus et confirmés récemment, fait penser qu'il n'est pas impossible que l'hyperpituitarisme constaté chez notre malade fût lié à une altération de l'hypophyse, secondaire à une atteinte primitive des glandes sexuelles.

Quoi qu'il en soit du caractère primitif ou secondaire de l'hypophyse, il ne nous paraît pas douteux qu'elle puisse jouer un certain rôle dans les manifestations extra-endocriniennes du diabète bronzé.

Pour ce qui est du rôle que l'hypophyse peut jouer dans le métabolisme des pigments, il nous paraît im-

prudent d'en tirer actuellement la moindre conclusion solide.

On connaît bien la mégalosplanchnie des acromégales et il serait peut-être tentant de rattacher à l'hypophyse la réaction hépatique qui se fait dans un sens hyperplasique tout à fait particulier. Mais, comme les modifications hypophysaires sont loin d'être toujours semblables dans le diabète bronzé, il nous paraît prudent de renoncer à un concept physio-pathologique aussi hasardeux.

Pour ce qui est du diabète, il nous paraît plus loisible d'évoquer le rôle que peut jouer le système endocrinien dans son apparition et dans son évolution.

Là encore, la plus grande prudence dans l'interprétation s'impose, puisque de toute évidence l'altération passive anatomique constatée au niveau du système glyco-régulateur hépato-pancréatique paraît pouvoir suffire largement dans l'interprétation des troubles de la glycémie.

Cependant, depuis les travaux de Houssay, d'une part, d'Anselmino et Hoffmann d'autre part, il n'est pas possible, quand on constate une altération hypophysaire aussi importante que dans notre cas, de ne pas évoquer son rôle possible dans la pathogénie du diabète, ou tout au moins dans certains caractères évolutifs particuliers de ce diabète.

Nous croyons, en effet, qu'il n'est pas trop téméraire de penser que les troubles glandulaires, en particulier les troubles hypophysaires, peuvent rendre compte de certains phénomènes d'insulino-résistance rencontrée au cours du diabète bronzé d'une façon sans doute plus fréquente que dans les autres formes du diabète (Aubertin, Arneith de Vienne, Fiberiu et Constantin. Althausen et Kerr, Root, Frank Allan).

On sait que cette même tendance à l'insulinorésistance peut se rencontrer dans le diabète de l'acromégale.

Enfin on sait, par un nombre déjà assez grand d'observations, que la radiothérapie hypophysaire constitue dans certains cas une thérapeutique particulièrement active de la résistance à l'insuline des manifestations diabéti-

ques (Merle, Pieri et Sarradon, Cannavo, Rathéry, Mauriac, Aubertin, Pozzio.)

Nous regrettons d'avoir omis dans ce cas d'utiliser, en désespoir de cause, un complément thérapeutique que les données cliniques imposaient cependant. Nous croyons que les constatations que nous venons de rapporter pousseront dorénavant à pratiquer des irradiations de l'hypophyse dans les cas de diabète bronzé insulino-résistant.

CONCLUSIONS

Nous rapportons l'observation d'un malade atteint de diabète bronzé avec cirrhose. Au cours de cette affection se sont manifestés très précocement, en même temps qu'un syndrome d'insuffisance génitale avec dépilation, des symptômes acromégaloïdes caractérisés par :

Une augmentation assez soudaine du volume des pieds et des mains ;

Et un élargissement relatif des os de la face.

Quand ces symptômes acromégaloïdes sont apparus, le sujet présentait déjà une pigmentation caractéristique et une cirrhose du foie, mais sa glycémie était normale, seule l'épreuve de galactosurie provoquée était positive.

Le diabète, dans ce cas, n'est survenu qu'après trois ans d'observation et de traitement d'une façon pour ainsi dire aiguë et il a bientôt pris les caractères d'un diabète acidotique insulino-résistant.

L'autopsie a permis de rattacher le syndrome acromégaloïde diagnostiqué cliniquement à une augmentation de volume très nette de l'hypophyse (1 gr. 50).

L'examen histologique de la glande hypophysaire a révélé un état tout à fait particulier d'hyperéosinophilie cellulaire diffuse.

Cette double constatation anatomique et clinique d'une hyperplasie cellulaire de l'hypophyse expliquant un accroissement du volume des extrémités est à notre connaissance un fait unique dans l'histoire des endocrinopathies du diabète bronzé.

Dans la plupart des observations, en effet, la principale modification hypophysaire anatomique constatée est une infiltration pigmentaire simple, et le poids de la glande n'a, pour ainsi dire, jamais été indiqué d'une façon précise.

La plupart des auteurs, cependant, estiment que dans

le diabète bronzé il y a hypopituitarisme. Dans beaucoup d'observations, toutefois, les éléments cellulaires de l'hypophyse paraissent qualitativement et quantitativement normaux.

Dans notre observation, l'hyperpituitarisme est indiscutable, tant au point de vue clinique qu'anatomique.

Ces modifications d'hyperplasie acidophiles peuvent, aussi bien que l'hypopituitarisme en général invoqué par les auteurs, expliquer les signes d'atrophie et d'hypofonctionnement sexuels.

Nous ignorons jusqu'ici le rôle exact qu'on pourrait attribuer à une dysplasie hypophysaire dans le métabolisme pigmentaire.

Il nous paraît hasardeux d'invoquer une action hypophysaire à la base des hypertrophies cellulaires constatées, notamment dans le foie.

Il est plus dans l'ordre des travaux physiologiques et cliniques récents de soupçonner les changements hypophysaires d'un rôle actif dans la production de diabète.

Il se peut d'autre part que, conformément à un grand nombre d'observations récemment publiées, le trouble sécrétoire hypophysaire soit pour quelque chose dans l'insulino-résistance du diabète bronzé en général et surtout de ce cas en particulier.

Il se peut, cependant, que l'hypothèse qui fait dériver certains troubles, en particulier l'atrophie des glandes sexuelles, d'une altération anatomique ou fonctionnelle de l'hypophyse, doit être pour ainsi dire inversée. On sait, en effet, depuis les recherches de Fichera que la castration entraîne une modification secondaire des cellules de l'hypophyse dans le sens d'une hyperplasie éosinophile.

VU : *Le Président* : PAUL CARNOT.

VU : *Le Doyen* : G. ROUSSY,

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur : CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — Cirrhose pigmentaire. Jour. de prat. 28/1, 22. Cinq leçons sur le diabète. Paris, Baillière, Edit., 1925.
- ACHARD ET LEBLANC. — Cirrhose bronzée. S. M. H. Paris 23/12/21.
- ALTHAUSEN et KERR. — Hemochromatose. Endocrinology 11 : 377, 1937; Hemochromatose. — Endocrinology 17 : 621, 1933.
- S.-S. ALTSHULER et S. E. GOULD. — Diabetes refractory to insuline with report of a case. Ann. Int. Med. May 1936, p. 1595.
- ANSELMINO et HOFFMANN. — Ueber die Beteiligung der Hypophyse an der Entstehung dese menschlichen Diabetes mellitus. Zeitschr. f. klin. Med. 129. 130. 1936.
- ARNETH. — Ueber Insulinresistente Diabetiker. Klin. Wehschr. n° 24, 11/6/1925.
- AUBERTIN. — L'insulinorésistance, Bruxelles Méd., n° 13, 26 janvier 1936.
- BEZANÇON, DE GENNES, DELARUE et OUMANSKY. — Cirrhose pigmentaire avec infantilisme, insuffisance cardiaque et aplasie endocriniennes multiples. S. M. H. de Paris, 10 juin 1932.
- A. BIASOTTI. — Tolérance au glucose chez les chiens recevant des injections d'extrait anté-hypophysaire. C. R. de la S. B. de Buenos-Aires, 116, 5 avril 1934.
- LÉON BINET. — Hypophyse et Diabète, Presse Médicale, 12 décembre 1934.
- BROWN. — Diabetes in relation to the ductless glands. Br. M. J. 1920.
- K. BORK. — Virchows Arch. f. p. Anat. 1928, p. 178.
- BINGEL. — Auftreten von Azzites unter Insulinbehandlung bei Bronze Diabetes und Verschwinden nach Absetzung des Insulins. Münch. Med. Wochenschr, 28 okt. 1932.
- L. GANNAVO. — Insulinoresistenza e irradiazioni Roentgen della regione ipofisaria II Policlinico, n° 24, 15 juin 1936.
- CARNOT, RATHERY et DUMON. — Acromégalie, diabète, tumeur hypophysaire. S. M. H. de Paris, 2 mai 1913.
- CLAUDE et SOURDEL. — Hémosidérose viscérale et insuffisance pluri-glandulaire. S. M. H. de Paris, 3 juillet 1912.
- CLERC, BASCOURRET et R. ANDRÉ. — Cirrhose pigmentaire avec

- atrophie testiculaire et insuffisance grave du cœur.
S. M. H. de Paris, 5 juillet 1935.
- J.-B. COLLIP. — Diabetogenic, thyrotropic, adrenotropic and parathyrotropic factors of the pituitary. The Journ. of the Am. Med. Assoc. March 9 and 16, 1935.
- A.-B. CORKILL. — The relationship of the pituitary gland to carbohydrate metabolism. Jour. of Australia, Febr 1, 1936.
- E. DONZELOT. — L'insuffisance cardiaque bronzée. Arch. des mal. du cœur. Janv. 1936.
- EVEN. — Les cirrhoses pigmentaires du foie. Thèse de Paris 1932.
- G. ÉTIENNE et P. LONGOT. — Quelques cas de diabète bronzé. Revue Méd. de l'Est, Tome LX, n° 16.
- FIESSINGER et LAURENT. — Contribution à l'étude du diabète bronzé. Ann. de Méd., 15 août 1914.
- A. FIBERIOU et V. CONSTANTIN. — Insulino Resistentia in Diabetul Bronzata Romania Medicala, n°s 15-16, 1-15 août 1935.
- FOURNET. — Cirrhose pigmentaire et glande vasculaires sanguines Thèse Paris 1932.
- FRANK N. ALLAN and Georges-R. CONSTAM. — Insulin Resistance in a case of Bronze Diabetes. The Med. Clin. of N. Amer. May 1929.
- L. DE GENNES, J. DELARUE, R. DE VÉRICOURT. — Le syndrome endocrino-hépatocardiaque. Presse méd., 7 mars 1936.
- HANOT et CHAUFFARD. — Diabète bronzé. Revue de Médecine 1882.
- HOÛSSAY, BIASOTTI et RIETTI. — Propriété de la substance diabétogène anté-hypophysaire. C. r. Soc. Biol. 1934, CXVI.
- L. KEPINOV. — L'hypophyse et ses relations avec le pancréas et les surrénales dans la régulation de la glycémie. Presse Médicale, n° 81, 7 oct. 1936.
- L. KEPINOV. — Rôle du pancréas, de l'hypophyse et des surrénales dans genèse de l'hyperglycémie du diabète pancréatique expérimental. Presse Médicale, n° 85, 21 oct. 1936.
- F. KELLER. — Ueber einen Fall von Insulinrefraktærem Diabetes mellitus. Wien. klin. Wochschr., n° 48, 25 nov. 1926.
- M. LABBÉ et BOULIN. — Histiisme, diabète et mélanodermie, S. M. H., 11 juillet 1924.
- M. LABBÉ et BITH. — Le diabète bronzé. Arch. des mal. de la nutr., 1912.
- LABBÉ et BAUMGARTNER. — Diabète aigu avec cirrhose pigmentaire, Paris médical, 4 avril 1914.
- LABBÉ, BOULIN et PETRESCO. — Etude histologique d'un cas de

- cirrhose pigmentaire du foie avec diabète et infantilisme regressif. S. M. H. de Paris, 18 mars 1932.
- LABBÉ, BOULIN et PETRESCO. — Le diabète bronzé. Ann. de Méd., 1^{er} janvier 1935.
- LABBÉ et PETRESCO. — Cirrhose pigmentaire et diabète bronzé. Ann. d'anat. path., 7 juillet 1932.
- LABBÉ et PETRESCO. — Ann. d'anat. path., 11 novembre 1934.
- LABBÉ et PETRESCO. — Ann. d'anat. path., mai 1935.
- LABBÉ, BOULIN, AZÉRAD et UHRY. — Biabète bronzé avec infantilisme tardif. S. M. H., Paris, 27 mars 1931.
- LABBÉ, BOULIN et UHRY. — Diabète bronzé avec infantilisme tardif. Presse médicale, n° 27, 1^{er} avril 1936.
- LAIGNEL-LAVASTINE, TROISIER et BOQU'EN. — Association de la cirrhose du foie à une dépilation et à une insuffisance thyro-ovarienne. S. M. H., Paris, 15 mai 1931.
- LANGERON, DESPLATS, PAGET et DANES. — Acromégalie, diabète calcique puis diabète sucré : traitement radiothérapique. Revue française d'endocrinologie, juin 1933.
- C. N. H. LONG. — Recent advances in carbohydrate metabolism with particular reference to diabetes mellitus. Ann. Int. med., 1935.
- LYALL et J. A. INNES. — Diabète sucré et Hypophyse. The Lancet Febr. 9, 1935.
- MACHWITZ. — Akromegalie kombiniert mit Diabetes. Münch. med. Wochschr., 1920, 13 febr.
- FR. MAINZER. — Ueber hypophysære Erscheinungen im Krankheitsbild des menschlichen Diabetes mellitus. Schweizer Med. Wochsch., 2 febr. 1935.
- MARSH. — Case of Bronze Diabetes with endocrinal disturbances. Endocrinology 1924, pp. 795-802.
- DE MASSARY et POTTIER. — Un cas de diabète bronzé. S. A., 1895.
- M. E. MERLE. — Diabète grave insulino-résistant. S. M. H. Paris, 11 janvier 1935.
- NIGAY. — Diabète sucré et cirrhose du foie. Thèse de Paris, 1929.
- OLLIVIER. — Thèse de Paris, 1925.
- G. PARTURIER. — Les syndromes hypato-endocrinien. Vigot, Paris, 1935.
- J. PIERRI et P. SARRADON. — Diabète grave insulino-résistant. S. M. H. de Paris, 22 novembre 1935.
- M. POZZIO. — Diabète et Hypophyse. Paris Médical, 13 juin 1936.
- RAUCHBACH. — Troubles endocriniens dans la cirrhose hépatique. Thèse de Paris, 1932.
- E. ROYER DE VÉRICOURT. — Le syndrome endocrino-hépto-myocardique. Thèse de Paris, 1935.

- ROSSLE. — Mass und Zahl in der Pathologie. Stat. Uebers. N° 2025.
- H. F. ROOT. — Insulin Resistance and Bronze Diabetes. The New England Journal of Medicine Aug. 1, 1929.
- J. SAKAKIBARA. — Ueber die Frage der spezifisch diabetischen Veränderungen der Hypophyse. Virchows Archiv für path. Anat., 1925.
- SIMONDS. — Ueber Bronzediabetes und Pigmentcirrhose. Berl. Klin. Wochenschr., 1909, p. 531.
- TROISIER. — Sur un cas de diabète bronzé. S. M. H. de Paris, 1897.
- GEORGE H. TUTTLE. — Anterior Pituitary and carbohydrate metabolism. Med. Rec. Febr. 5, 1936.
- GEORGE H. TUTTLE. — The anterior pituitary and diabetes. Med. Times et Long Island Med. Journ. August 1935.
- VACHER et CHAPIUS. — Un cas de diabète bronzé. S. M. H. de Lyon, 1^{er} mars 1932.
- VERN SOPER. — Hematochromatosis in a metal worker. Medical Record Aug. 7, 1935.
- O. L. V. DE WESSELOW et W. Y. GRIFFITHS. — On the possible role of the anterior pituitary in hyman diabetes. The Lancet; May 2, 1936.
-

